

FR 04/2052



REC'D 05 NOV 2004

WIPO

PCT

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 06 AOUT 2004

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75000 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI


N° 11354*02

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE page 1/2



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 © W / 010801

REMISE DES PIÈCES DATE LIEU N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI		Réservé à l'INPI 30 juillet 2003 INPI PARIS F 0309401 30 JUL. 2003		NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE Cabinet Michel MOINAS 13, chemin du Levant 01210 FERNEY-VOLTAIRE	
Vos références pour ce dossier (facultatif) 11342 FR ANT					
Confirmation d'un dépôt par télécopie		<input checked="" type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes			
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>			
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>			
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>			
Demande de brevet initiale		N°		Date	
ou demande de certificat d'utilité initiale		N°		Date	
Transformation d'une demande de brevet européen		<input type="checkbox"/>		Date	
Demande de brevet initiale		N°		Date	
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Matrice complexe à usage biomédical					
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date Pays ou organisation Date Pays ou organisation Date <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»			
5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique			
Nom ou dénomination sociale		ANTEIS S.A.			
Prénoms					
Forme juridique					
N° SIREN					
Code APE-NAF					
Domicile ou siège	Rue	Chemin des Aulx 18			
	Code postal et ville	1121218 PLAN-LES-OUATES (SUISSE)			
	Pays	Suisse			
Nationalité		Suisse			
N° de téléphone (facultatif)		N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)					
<input type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»					

Remplir impérativement la 2^{ème} page



BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 2/2

BR2

DB 540 @ W / 010801

REMISE DES PIÈCES DATE LIEU N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI 30 juillet 2003 INPI PARIS F 0309401
Vos références pour ce dossier : <i>(facultatif)</i>		11342 FR ANT
6 MANDATAIRE <i>(s'il y a lieu)</i>		
Nom		MOINAS
Prénom		Michel
Cabinet ou Société		Cabinet Michel MOINAS
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		
Adresse	Rue	13, chemin du Levant
	Code postal et ville	0112110 FERNEY-VOLTAIRE
	Pays	France
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		04 50 40 54 35
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		04 50 40 53 30
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>		info@moinas.com
7 INVENTEUR (S) Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)
8 RAPPORT DE RECHERCHE Établissement immédiat ou établissement différé		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation) <input checked="" type="checkbox"/> Établissement immédiat <input type="checkbox"/> Établissement différé
Paiement échelonné de la redevance <i>(en deux versements)</i>		Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention <i>(joindre un avis de non-imposition)</i> <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention <i>(joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence)</i> : AG [] [] [] [] []
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes		
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Michel MOINAS - C.P.I. no. 92-1178		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI

MATRICE COMPLEXE A USAGE BIOMEDICAL

La présente invention concerne une matrice biocompatible, constituée d'au
5 moins un polymère d'origine naturelle, fortement fonctionnalisée, permettant le
remplacement de fluides biologiques, la séparation des tissus ou une augmentation
tissulaire. La matrice de la présente invention se caractérise par une longue
rémanence *in vivo*, obtenue en retardant sa dégradation chimique, biologique, et
mécanique.

10

La présente invention propose un procédé et des compositions sous forme
d'une matrice complexe de polymère(s) d'origine naturelle, pour l'obtention de
dispositifs médicaux (pharmacologiquement actifs) destinés à l'augmentation, la
séparation tissulaire ou la viscosupplémentation, totalement biodégradables mais
15 caractérisés par une longue rémanence *in vivo*.

L'injection d'une solution viscoélastique est souvent envisagée pour
remplacer le liquide synovial naturel qui, chez les patients arthrosiques, ne peut plus
assurer ses fonctions chondroprotectrices, de lubrification et d'absorption des chocs
20 compte tenu d'une réduction de la quantité et du poids moléculaire des
glycosaminoglycanes constitutifs. Mais ces produits sont rapidement éliminés de la
poche synoviale.

L'augmentation tissulaire est souhaitée à la fois dans le cas d'applications
25 thérapeutiques et dans un but cosmétique.

Dans le cas d'applications thérapeutiques, certains tissus nécessitent d'être
élargis pour assurer leur fonction ; cela peut être le cas des cordes vocales, de
l'œsophage, du sphincter de l'urètre, d'autres muscles...

30

Les patients peuvent avoir recours à la chirurgie esthétique pour le
comblement des rides, le masquage des cicatrices, l'augmentation des lèvres...
Mais, en plus du coût élevé associé à cette pratique, les inconvénients sont
nombreux, car c'est une procédure invasive et risquée. L'injection de matériaux
35 destinés à l'augmentation tissulaire est une méthode très employée. Les aiguilles

hypodermiques utilisées comme dispositif médical ont les avantages d'être faciles d'utilisation, précises, et constituent une méthode non invasive.

5 Les matériaux injectables disponibles sur le marché sont des produits soit permanents, soit biodégradables.

Produits permanents, non résorbables

10 Il existe deux approches pour l'élaboration de produits non résorbables : l'injection de silicone et une suspension de particules solides dans une solution vecteur.

15 L'injection de silicone a été très utilisée. Cependant, compte tenu des effets indésirables à long terme (nodules, ulcères de la peau), cette méthode est peu à peu abandonnée [Edgerton et al. « Indications for and pitfalls of soft tissue augmentation with liquid silicone ». Plast.Reconstr.Surg, 58:157-163 (1976)].

L'injection de microparticules solides permet également une augmentation tissulaire permanente.

20

Le brevet US5344452 décrit l'utilisation d'un solide pulvérulent, constitué de petites particules, de diamètre compris entre 10 μm et 200 μm , et ayant une surface très lisse. Artecoll® et Arteplast®, produits commercialisés sont constitués d'une suspension de microsphères de polyméthacrylate dans une solution de collagène.

25 Le brevet EP1091775 propose une suspension de fragments d'hydrogel de méthacrylate dans une solution de hyaluronate. Les particules de silicone, céramiques, de carbone, ou métalliques (brevets US5451406, US5792478, US2002151466), les fragments de polytétrafluoroéthylène, de verre ou de polymères synthétiques (brevet US2002025340), et les billes de collagène ont

30 également été utilisés mais les résultats ont été décevants compte tenu des réactions secondaires, de la dégradation biologique et de la migration des produits résiduels. En effet, les particules ont au moins l'un de ces inconvénients : un diamètre trop important ou des particules de forme irrégulière qui se collent une à l'autre peut rendre l'injection difficile à travers une fine aiguille, les particules trop

35 fragiles peuvent se briser pendant l'injection, l'injection de particules trop petites

induit une rapide digestion par les macrophages et d'autres constituants du système lymphatique, les particules injectées peuvent se déplacer et n'adhèrent pas aux cellules environnantes.

- 5 Le caractère permanent de ces produits induit par conséquent des inconvénients majeurs : le risque d'activation des macrophages, la migration des fragments synthétiques constitutifs du produit ou l'apparition de granulomes qui peut nécessiter l'injection de stéroïde, ou même une excision. De plus, ce type de produit ne permet pas de retouche si nécessaire.

10

Matériaux biodégradables

Parmi les matériaux biologiquement dégradables, on peut trouver des suspensions de collagène ou d'acide hyaluronique réticulé.

15

- Collagen Corporation a développé une préparation à base de collagène réticulé avec du glutaraldéhyde (brevet US4582640). Ce produit est digéré par voie enzymatique, biochimique, par les macrophages, éliminé par le système lymphatique, donc dégradé rapidement. Des traitements répétés sont par
20 conséquent nécessaires.

25

Le brevet US5137875 revendique l'utilisation de suspensions ou solutions aqueuses de collagène contenant de l'acide hyaluronique, mais ce produit ne peut constituer une solution pour un traitement à long terme.

30

Le brevet EP0466300 propose l'injection d'un gel viscoélastique composé d'une matrice dispersée dans une phase liquide, les deux phases étant composées par du hylan, hyaluronate de haut poids moléculaire d'origine animale, réticulé et extrait.

35

Les esters d'acide hyaluronique et les dérivés réticulés d'acide hyaluronique ont été développés dans le but d'augmenter les temps d'absorption de ce glycosaminoglycane et donc obtenir un temps de résidence plus important. Parmi de tels produits destinés à l'usage cosmétique, on peut citer le Restylane®, gel
biphasique constitué d'une phase fluide (hyaluronate non réticulé), et d'une phase

très réticulée (auto-réticulation d'acide hyaluronique). Mais, si les pontages inter ou intramoléculaires d'esters de polysaccharides acides sont utiles pour de nombreuses applications, par exemple la prévention des adhésions post-chirurgicales (brevets EP0850074, US4851521, EP0341745), ces produits ne
 5 peuvent constituer un effet longue rémanence compte tenu du haut niveau de dégradation enzymatique et de la faible durée de vie des pontages esters qui, contrairement aux liaisons éther, sont dégradables dans des environnements physiologiques (brevet US4963666).

10 Afin d'augmenter la rémanence de la matrice, nous pouvons observer que la tendance est d'utiliser des polymères de haut poids moléculaire ou d'augmenter le degré de réticulation. Mais, si la réticulation augmente de façon sensible la durée de vie du produit, la manipulation de ces gels fortement réticulés, donc très contraints, est très délicate car les autres sites du polymères non protégés par la réticulation,
 15 sont fragilisés mécaniquement et chimiquement et plus susceptibles d'être attaqués.

De plus, une forte augmentation du degré de réticulation peut aboutir à des produits plus difficilement injectables.

20 Il apparaît donc clairement que les matériaux existants ne proposent pas de solution idéale, et la recherche de nouveaux produits pour l'augmentation tissulaire, la séparation des tissus ou la viscosupplémentation continue, dans le but d'identifier des matériaux fortement biocompatibles, facilement mis en œuvre dans le cadre de leur utilisation clinique, ayant une durée de vie telle que ce produit disparaisse
 25 lorsque sa fonction n'est plus souhaitée, mais suffisante pour limiter les actes médicaux et chirurgicaux.

Résumé de l'invention

30 Bien que les conditions pour l'augmentation, la séparation tissulaire et la viscosupplémentation soient connues depuis de longues années et que de nombreuses solutions aient été proposées pour des applications thérapeutiques et cosmétiques, la présente invention fournit un procédé et propose de nouvelles compositions permettant au dispositif médical d'être efficace à plus long terme sans

effet secondaire. Ces mêmes compositions peuvent également s'avérer utiles pour constituer des vecteurs de substances pharmacologiquement actives.

Le procédé de la présente invention est basé sur l'occupation d'un grand nombre de sites des chaînes polymériques pour retarder les attaques chimiques et enzymatiques directement sur la chaîne principale du polymère. Le greffage de petites molécules couplé à une réticulation induit une augmentation de la densité de la matrice, par conséquent le temps nécessaire pour qu'elle soit dégradée, tout en limitant sa fragilisation induite par un degré de réticulation trop important. Le couplage de deux types de fonctionnalisation, réticulation et greffage, permet également d'accroître la facilité d'utilisation d'une matrice destinée à être injectée par rapport à une matrice qui possède le même nombre de sites occupés sur la chaîne principale du polymère mais dont le degré de réticulation est plus important. L'effet permettant la longue rémanence de la composition peut être amplifié si les molécules greffées possèdent des propriétés anti-oxydantes. Des agents anti-oxydants peuvent également être dispersés dans la matrice. L'utilisation de dérivés celluloseux ou d'autres polymères naturellement absents chez l'être humain pour la constitution du produit permet également de retarder la dégradation de la matrice compte tenu du manque d'hydrolases spécifiques.

20

L'effet longue rémanence du dispositif médical permet d'espacer les actes médicaux et par conséquent d'améliorer la qualité de vie des patients.

Un autre objet de la présente invention est de proposer une même composition contenant une ou plusieurs molécules thérapeutiquement active(s).

25

Description détaillée de l'invention

La présente invention fournit une matrice monophasique complexe biocompatible à longue rémanence, composée d'au moins un polymère d'origine naturelle hautement fonctionnalisé. Par longue rémanence, on entend une durée de vie *in vivo* supérieure à celle d'un produit ayant un degré de fonctionnalisation identique mais obtenu par un autre procédé que celui de la présente invention, caractérisé le plus souvent par une simple réticulation.

35

La substance destinée à la viscosupplémentation ou l'augmentation tissulaire est composée d'au moins un polymère de poids moléculaire supérieur à 100'000 Da, sélectionné parmi les polysaccharides comme l'acide hyaluronique, la chondroïtine sulfate, le kératane, le kératane sulfate, l'héparine, l'héparane sulfate, la cellulose et ses dérivés, les xanthanes et les alginates, les protéines, ou les acides nucléiques, ce polymère étant hautement fonctionnalisé par le greffage de petites chaînes et une réticulation permettant la création d'une matrice. Par matrice, on entend donc un réseau tridimensionnel constitué de polymères d'origine biologique doublement fonctionnalisés, par réticulation et greffage.

10

L'agent réticulant peut être choisi parmi notamment les époxydes di- ou poly-fonctionnels, par exemple le 1,4-butanediol diglycidyl éther (aussi appelé 1,4-bis(2,3-époxypropoxy)butane), le 1-(2,3-époxypropyl)2,3-époxy cyclohexane et le 1,2-éthanediol diglycidyl éther, les épihalohydrines et la divinylsulfone.

15

Le taux de réticulation, défini comme le rapport entre le nombre de moles du réticulant assurant le pontage des chaînes du polymère et le nombre de moles de motifs du polymère, est compris entre 0,5 et 25% dans le cas des produits injectables, de 25 à 50% dans le cas des solides.

20

Dans le but d'augmenter l'encombrement stérique et la densité de la matrice, et par conséquent le temps nécessaire au produit pour être dégradé par une action chimique et biochimique, de petites chaînes peuvent être greffées par des liaisons ioniques ou de façon covalente, de préférence par éthérification, sur la matrice. Ces chaînes greffées vont occuper un grand nombre de sites de la matrice, ce qui permettra d'augmenter sensiblement la durée de vie du produit sans modifier le caractère mécanique ou rhéologique du polymère constitutif de la matrice. A la protection mécanique est ajoutée une protection biologique et chimique constituée de leurres. Le taux de greffage, défini comme le rapport entre le nombre de moles de molécules greffées et le nombre de moles de motifs du polymère, peut être compris entre 0,5 et 45%. Les chaînes greffées peuvent être choisies parmi les polymères d'origine naturelle de poids moléculaire n'excédant pas 10'000 Da ou des dérivés dont certains possèdent des propriétés anti-oxydantes [2], les vitamines, certaines enzymes, des agents pharmacologiquement actifs, toute molécule possédant au moins un cycle, des molécules possédant des propriétés anti-

35

oxydantes. En effet, cette action pourrait être amplifiée si la molécule choisie peut piéger les radicaux libres.

5 L'homme de l'art comprendra aisément qu'un tel procédé de fonctionnalisation possède des avantages non négligeables par rapport à une simple réticulation.

Le greffage et la réticulation peuvent avoir lieu en même temps, ou le greffage peut précéder la réticulation, ou vice versa.

10

Dans le but de retarder la dégradation par les radicaux libres, une molécule possédant des propriétés anti-oxydantes peut également être dispersée dans la matrice fortement fonctionnalisée.

15

Par exemple, la vitamine C, rare molécule hydrosoluble possédant des propriétés anti-oxydantes peut être utilisée dans le cas de tissus non inflammés pour éviter l'oxydation des macromolécules organiques, pour capter les radicaux libres, mais aussi pour stimuler la synthèse de la matrice extracellulaire, particulièrement de collagène. Cet effet peut être particulièrement intéressant dans le cas d'applications dermatologiques et cosmétiques, pour améliorer l'élasticité de la peau.

20

La vitamine A, qui possède de nombreux avantages (action anti-oxydante, influence sur le développement des tissus et participation à l'entretien de la peau) pourrait aussi être dispersée dans cette matrice fortement modifiée qui, par sa densité, permettrait un relargage progressif de l'agent pharmacologiquement actif.

25

La mélatonine, qui serait relarguée à très faible taux, est un puissant agent oxydant, régénérateur de la peau et défenseur du système immunitaire qui pourrait également être dispersé dans la matrice.

30

Dans le but de retarder la dégradation enzymatique, l'utilisation de polymères non naturellement disponibles chez l'être humain comme les dérivés cellulosiques, particulièrement la carboxyméthyl cellulose, est recommandée dans

la composition de matrices de la présente invention, étant donnée l'absence d'hydrolases spécifiques de ces polymères.

Par conséquent, l'effet longue rémanence des produits issus de la présente invention est obtenu en augmentant fortement l'encombrement stérique, en bloquant un très grand nombre de sites "attaquables" biologiquement et chimiquement sans fragiliser les autres sites, grâce à une double fonctionnalisation et un taux de réticulation qui reste assez faible comparativement à d'autres produits présents sur le marché.

10

De plus, ce type de fonctionnalisation permet, à nombre de sites occupés identiques sur les chaînes principales du polymère constitutif de la matrice, une injectabilité facilitée avec ce nouveau concept, comparée aux gels modifiés par une simple réticulation.

15

La Figure 1 montre la dégradation beaucoup plus lente en fonction du temps de produits injectables selon la présente invention et de deux produits disponibles dans le commerce, Juvéderm® et Restylane® (composition de gel polysaccharide de US 5827937).

20

L'invention concerne ainsi une matrice complexe constituée d'au moins un polymère biocompatible d'origine naturelle, réticulée et sur laquelle est greffé au moins un type de molécules choisi parmi les acides nucléiques, les protéines et certaines enzymes, les oligosaccharides, les vitamines, les molécules possédant au moins un cycle, et les molécules contenant un groupement hydroxyle et possédant ou non une activité anti-oxydante.

25

Le polymère biocompatible d'origine naturelle est avantageusement choisi parmi les polysaccharides tels que l'acide hyaluronique, la chondroïtine sulfate, le kératane, le kératane sulfate, l'héparine, l'héparane sulfate, la cellulose et ses dérivés, les xanthanes et les alginates, les protéines, ou les acides nucléiques.

30

Selon un mode de réalisation préféré, le polymère biocompatible d'origine naturelle est un polymère non naturellement présent chez l'être humain tel qu'un dérivé cellulosique, un xanthane ou un alginate, qui est réticulé avec au moins un

35

polymère naturellement présent chez l'être humain choisi parmi les polysaccharides tels que l'acide hyaluronique, la chondroïtine sulfate, le kératane, le kératane sulfate, l'héparine, l'héparane sulfate, les xanthanes et les alginates, les protéines, ou les acides nucléiques.

5

Avantageusement, le taux de réticulation, défini comme le rapport entre le nombre de moles du réticulant assurant le pontage des chaînes du polymère et le nombre de moles de motifs du polymère, est compris entre 0,5 et 50 %, en particulier entre 0,5 et 25% dans le cas de produits injectables, et entre 25 à 50% dans le cas de produits solides. Le réticulant assurant le pontage des chaînes peut provenir d'une molécule bi- ou poly-fonctionnelle choisie parmi les époxydes, les épihalohydrines et la divinylsulfone.

10

La matrice peut contenir des agents anti-oxydants, des vitamines ou d'autres agents pharmacologiquement actifs dispersés.

15

L'invention concerne aussi l'utilisation de la matrice définie ci-dessus pour remplacer, combler, ou supplémenter un fluide biologique ou des tissus.

20

L'invention concerne aussi un procédé pour obtenir une matrice biocompatible peu biodégradable constituée d'au moins un polymère d'origine naturelle, caractérisée en ce qu'il consiste :

25

- d'une part, à greffer de petites chaînes choisies parmi les acides nucléiques, les protéines, les oligosaccharides, les vitamines, les molécules possédant au moins un cycle, une molécule contenant un groupement hydroxyle et possédant ou non une activité anti-oxydante, sans modifier le caractère rhéologique du produit,
- d'autre part à réticuler les chaînes principales du polymère entre elles, pour créer une matrice homogène.

30

Exemples

Des exemples sont proposés afin d'illustrer l'invention, mais en aucun cas ils ne limitent la portée de l'invention.

35

Exemple 1

150 mg de hyaluronate de sodium ($M = 2 \times 10^6$ Da) et 50 mg de carboxyméthylcellulose ($M = 2 \times 10^6$ Da) sont ajoutés à 6 ml de soude 0,5%. Le tout
 5 est homogénéisé dans un mélangeur jusqu'à ce qu'une solution transparente soit obtenue. 10 μ l de 1,4-butanediol diglycidyl éther (BDDE) sont ensuite ajoutés à la solution et le tout est mélangé pendant 12h à 20°C. Le pH est réajusté au pH physiologique. La matrice obtenue est ensuite dialysée pendant 24h (cellulose régénérée, limite de séparation, $M = 12000-14000$) contre une solution de tampon
 10 phosphate de pH 7.

Exemple 2

150 mg de hyaluronate de sodium ($M = 2 \times 10^6$ Da) et 50 mg de carboxyméthylcellulose ($M = 2 \times 10^6$ Da) sont ajoutés à 6 ml de soude 0,5%. Le tout
 15 est homogénéisé dans un mélangeur jusqu'à ce qu'une solution transparente soit obtenue. 20 μ l de 1,4-butanediol diglycidyl éther (BDDE) sont ensuite ajoutés à la solution et le tout est mélangé pendant 12h à 20°C. Le pH est réajusté au pH physiologique. La matrice obtenue est ensuite dialysée pendant 24h (cellulose régénérée, limite de séparation, $M = 12000-14000$) contre une solution de tampon
 20 phosphate de pH 7.

Exemple 3

150 mg de hyaluronate de sodium ($M = 2 \times 10^6$ Da) et 50 mg de carboxyméthylcellulose ($M = 2 \times 10^6$ Da) sont ajoutés à 6 ml de soude 0,5%. Le tout
 25 est homogénéisé dans un mélangeur jusqu'à ce qu'une solution transparente soit obtenue. 20 μ l de 1,4-butanediol diglycidyl éther (BDDE) sont ensuite ajoutés à la solution et le tout est mélangé pendant 8h à 20°C. 40 mg de hyaluronate de benzyle (estérifié à 75%, $M = 10^4$ Da) sont ajoutés et mélangés pendant 2 h à 20 °C. 10 mg
 30 de vitamine C sont alors ajoutés et incorporés dans la matrice visqueuse. Le pH est réajusté au pH physiologique. Le tout est encore mélangé pendant 2h. La matrice obtenue est ensuite dialysée pendant 24h (cellulose régénérée, limite de séparation, $M = 12000-14000$) contre une solution de tampon phosphate de pH 7.

Une étude rhéologique (mesure de la viscosité intrinsèque) a montré une diminution plus lente de ces propriétés pour le gel issu de l'exemple 2 (gel 2) que pour celui de l'exemple 1 (gel 1) lorsque ces gels sont conservés à 37°C. Bien qu'une étude *in vivo* n'ait pu être réalisée à ce jour, la dégradation du gel 2 est vraisemblablement plus lente que celle du gel 1, qui lui-même doit être dégradé moins rapidement qu'un gel synthétisé suivant le même procédé mais composé exclusivement de hyaluronate de sodium. Ce résultat nous est suggéré par les données concernant la durée de vie *in vivo* de la carboxyméthylcellulose non réticulée, comparée à celle du hyaluronate de sodium non réticulé injecté à une même concentration et ayant un poids moléculaire comparable.

Le gel 2 a une durée de vie supérieure à celui issu du premier exemple grâce à un degré de réticulation deux fois plus élevé, mais la force d'éjection au travers d'une aiguille 27G était 1,6 fois plus élevée (gel 1 : 20N \pm 4N, gel2 : 32 \pm 4N).

Le nombre de sites occupés dans le gel issu de l'exemple 3 (gel 3) est au moins égal à celui du gel 2, le gel 3 présente une force d'éjection nettement plus faible (25 \pm 4N), et la diminution de la viscosité intrinsèque du gel 3 au cours du temps est plus lente que celle du gel 2 (lorsque ces gels sont conservés à 37°C).

Références citées

Brevets

- 5 US5633001. A composition and a method for tissue augmentation. Agerup (Medinvent)
- EP1091775. Compositions biphasiques injectables, notamment utilisées en chirurgie réparatrice et esthétique. Taupin, Piron, Tholin, Villain (Corneal)
- US6436424. Injectable and swellable microspheres for dermal augmentation. Vogel, Boschetti (Biosphere Medical)
- 10 US4963666. Material of polysaccharides containing carboxyl groups, and a process for producing such polysaccharides. Malson (Pharmacia)
- US4582640. Injectable crosslinked collagen implant biomaterial. Smested, McPherson, Wallace (Collagen Corporation)
- EP0466300. Biocompatible viscoelastic gel slurries, their preparation and use.
- 15 Leschiner, Leschiner, Balazs, Larsen (Biomatrix)
- US5792478. Tissue Injectable composition and method of use. Lawin, Klein (Advanced Uro Science)
- US5137875. Hyaluronic acid-containing aqueous solution or aqueous dispersion of collagen.
- 20 Tsunenaga, Tominaga, Nishiyama, Yamashita, Fukuyama, Miyata, Furuse (Shiseido Co.,Ltd, Koken Co., Ltd)
- US6537574. Tissue augmentation material and method. Hubbard, Devine
- US2002025340. Methods and compositions for tissue augmentation. Dyer
- 25 US5827937. Polysaccharide gel composition. Agerup (Q Med AB)

Publications

- 1. Edgerton et al. Indications for and pitfalls of soft tissue augmentation with liquid
30 silicone. Plast.Reconstr.Surg, 58:157-163 (1976).
- 2. Moseley et al. Comparison of the antioxidant properties of wound dressing materials-
carboxymethylcellulose, hyaluronan benzyl ester and hyaluronan, towards
polymorphonuclear leukocyte-derived reactive oxygen species. Biomaterials 24: 1549-
1557 (2003).

Références citées

Brevets

- US5633001. A composition and a method for tissue augmentation. Agerup
 5 (Medinvent)
 EP1091775. Compositions biphasiques injectables, notamment utilisées en chirurgie réparatrice et esthétique. Taupin, Piron, Tholin, Villain (Corneal)
 US6436424. Injectable and swellable microspheres for dermal augmentation. Vogel, Boschetti (Biosphere Medical)
 10 US4963666. Material of polysaccharides containing carboxyl groups, and a process for producing such polysaccharides. Malson (Pharmacia)
 US4582640. Injectable crosslinked collagen implant biomaterial. Smested, McPherson, Wallace (Collagen Corporation)
 EP0466300. Biocompatible viscoelastic gel slurries, their preparation and use.
 15 Leschiner, Leschiner, Balazs, Larsen (Biomatrix)
 US5792478. Tissue injectable composition and method of use. Lawin, Klein (Advanced Uro Science)
 US5137875. Hyaluronic acid-containing aqueous solution or aqueous dispersion of collagen.
 20 Tsunenaga, Tominaga, Nishiyama, Yamashita, Fukuyama, Miyata, Furuse (Shiseido Co., Ltd, Koken Co., Ltd)
 US6537574. Tissue augmentation material and method. Hubbard, Devine
 US2002025340. Methods and compositions for tissue augmentation. Dyer
 25 US5827937. Polysaccharide gel composition. Agerup (Q Med AB)

Publications

1. Edgerton et al. Indications for and pitfalls of soft tissue augmentation with liquid
 30 silicone. Plast.Reconstr.Surg, 58:157-163 (1976).
2. Moseley et al. Comparison of the antioxidant properties of wound dressing materials- carboxymethylcellulose, hyaluronan benzyl ester and hyaluronan, towards polymorphonuclear leukocyte-derived reactive oxygen species. Biomaterials 24: 1549-1557 (2003).

REVENDECATIONS

1. Matrice complexe constituée d'au moins un polymère biocompatible d'origine
5 naturelle, réticulée et sur laquelle est greffé au moins un type de molécules choisi
parmi les acides nucléiques, les protéines et certaines enzymes, les
oligosaccharides, les vitamines, les molécules possédant au moins un cycle, et les
molécules contenant un groupement hydroxyle et possédant ou non une activité
anti-oxydante.
- 10 2. Matrice selon la revendication 1 dans laquelle le polymère biocompatible
d'origine naturelle est choisi parmi l'acide hyaluronique, la chondroïtine sulfate, le
kératane, le kératane sulfate, l'héparine, l'héparane sulfate, la cellulose et ses
dérivés, les xanthanes et les alginates, les protéines, ou les acides nucléiques.
- 15 3. Matrice selon la revendication 1 dans laquelle le polymère biocompatible
d'origine naturelle est un polymère non naturellement présent chez l'être humain tel
qu'un dérivé cellulosique, un xanthane ou un alginate, qui est réticulé avec au moins
un polymère naturellement présent chez l'être humain choisi parmi l'acide
hyaluronique, la chondroïtine sulfate, le kératane, le kératane sulfate, l'héparine,
l'héparane sulfate, les xanthanes et les alginates, les protéines, ou les acides
20 nucléiques.
4. Matrice selon l'une des revendications 1 à 3 dans laquelle le taux de
réticulation, défini comme le rapport entre le nombre de moles du réticulant assurant
le pontage des chaînes du polymère et le nombre de moles de motifs du polymère,
est compris entre 0,5 et 50 %, en particulier entre 0,5 et 25% dans le cas de
25 produits injectables, et entre 25 à 50% dans le cas de produits solides.
5. Matrice selon la revendication 4 dans laquelle le réticulant assurant le
pontage des chaînes provient d'une molécule bi- ou poly-fonctionnelle choisie parmi
les époxydes, les épihalohydrines et la divinylsulfone.
6. Matrice selon l'une des revendications 1 à 4, contenant des agents anti-
30 oxydants, des vitamines ou d'autres agents pharmacologiquement actifs dispersés.
7. Matrice selon l'une des revendications 1 à 4, contenant des vitamines ou
d'autres agents pharmacologiquement actifs dispersés.

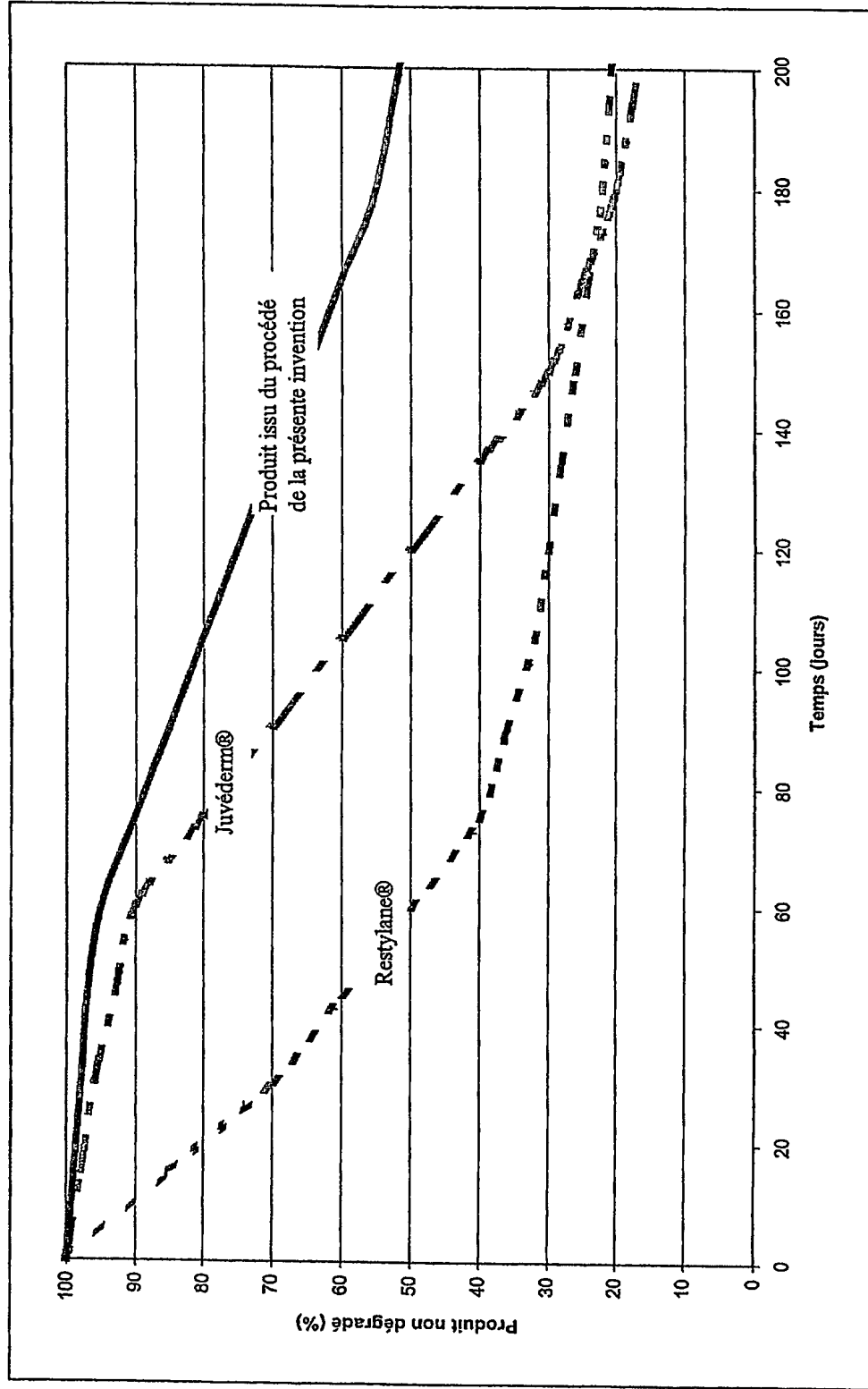
REVENDEICATIONS

1. Matrice complexe constituée d'au moins un polymère biocompatible d'origine naturelle, réticulée et sur laquelle est greffé au moins un type de molécules choisi parmi les acides nucléiques, les protéines et certaines enzymes, les oligosaccharides, les vitamines, les molécules possédant au moins un cycle, et les molécules contenant un groupement hydroxyle et possédant ou non une activité anti-oxydante.
2. Matrice selon la revendication 1 dans laquelle le polymère biocompatible d'origine naturelle est choisi parmi l'acide hyaluronique, la chondroïtine sulfate, le kératane, le kératane sulfate, l'héparine, l'héparane sulfate, la cellulose et ses dérivés, les xanthanes et les alginates, les protéines, ou les acides nucléiques.
3. Matrice selon la revendication 1 dans laquelle le polymère biocompatible d'origine naturelle est un polymère non naturellement présent chez l'être humain tel qu'un dérivé cellulosique, un xanthane ou un alginate, qui est réticulé avec au moins un polymère naturellement présent chez l'être humain choisi parmi l'acide hyaluronique, la chondroïtine sulfate, le kératane, le kératane sulfate, l'héparine, l'héparane sulfate, les xanthanes et les alginates, les protéines, ou les acides nucléiques.
4. Matrice selon l'une des revendications 1 à 3 dans laquelle le taux de réticulation, défini comme le rapport entre le nombre de moles du réticulant assurant le pontage des chaînes du polymère et le nombre de moles de motifs du polymère, est compris entre 0,5 et 50 %, en particulier entre 0,5 et 25% dans le cas de produits injectables, et entre 25 à 50% dans le cas de produits solides.
5. Matrice selon la revendication 4 dans laquelle le réticulant assurant le pontage des chaînes provient d'une molécule bi- ou poly-fonctionnelle choisie parmi les époxydes, les épihalohydrines et la divinylsulfone.
6. Matrice selon l'une des revendications 1 à 4, contenant des agents anti-oxydants, des vitamines ou d'autres agents pharmacologiquement actifs dispersés.
7. Matrice selon l'une des revendications 1 à 4, contenant des vitamines ou d'autres agents pharmacologiquement actifs dispersés.

8. Utilisation d'une matrice selon l'une des revendications 1 à 7 pour séparer, remplacer, combler, ou supplémenter un fluide biologique ou des tissus.
9. Procédé de préparation d'une matrice biocompatible peu biodégradable constituée d'au moins un polymère d'origine naturelle, caractérisée en ce qu'il
5 consiste :
 - d'une part, à greffer de petites chaînes choisies parmi les acides nucléiques, les protéines, les oligosaccharides, les vitamines, les molécules possédant au moins un cycle, une molécule contenant un groupement hydroxyle et possédant ou non une activité anti-oxydante, sans modifier le
10 caractère rhéologique du produit,
 - d'autre part à réticuler les chaînes principales du polymère entre elles, pour créer une matrice homogène.
10. Procédé selon la revendication 9, dans lequel la ou les molécule(s) sont greffées de façon covalente aux chaînes principales de polymère par l'intermédiaire
15 d'une molécule bi ou poly fonctionnelle choisie parmi les époxydes, les épihalohydrines, ou la divinylsulfone.

8. Utilisation d'une matrice selon l'une des revendications 1 à 7 pour séparer, remplacer, combler, ou supplémenter un fluide biologique ou des tissus.
9. Procédé de préparation d'une matrice biocompatible peu biodégradable constituée d'au moins un polymère d'origine naturelle, caractérisée en ce qu'il
- 5 consiste :
- d'une part, à greffer de petites chaînes choisies parmi les acides nucléiques, les protéines, les oligosaccharides, les vitamines, les molécules possédant au moins un cycle, une molécule contenant un groupement hydroxyle et possédant ou non une activité anti-oxydante, sans modifier le
- 10 caractère rhéologique du produit,
- d'autre part à réticuler les chaînes principales du polymère entre elles, pour créer une matrice homogène.
10. Procédé selon la revendication 9, dans lequel la ou les molécule(s) sont greffées de façon covalente aux chaînes principales de polymère par l'intermédiaire
- 15 d'une molécule bi ou poly fonctionnelle choisie parmi les époxydes, les épihalohydrines, ou la divinylsulfone.

Figure 1



reçue le 15/10/03



26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI DIRECT

0 825 83 85 87
0,15 € TTC/mn

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235*

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1.../1...

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 113 @ W / 2101

Vos références pour ce dossier (facultatif)		11342 FR ANT
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)		
MATRICE COMPLEXE A USAGE BIOMEDICAL		
LE(S) DEMANDEUR(S) :		
ANTEIS S.A.		
18, chemin des Aulx 1228 PLAN-LES-OUATES SUISSE		
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :		
1	Nom	HERMITTE
	Prénoms	Laurence
Adresse	Rue	19, avenue André Chamson Résidence St Jean
	Code postal et ville	11310 LUYNES - FRANCE
Société d'appartenance (facultatif)		
2	Nom	BENOIT
	Prénoms	Olivier
Adresse	Rue	2bis, rue Paul Guiton
	Code postal et ville	74010 ANNECY - FRANCE
Société d'appartenance (facultatif)		
3	Nom	
	Prénoms	
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	
Société d'appartenance (facultatif)		
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.		
DATE ET SIGNATURE(S)		
DU (DES) DEMANDEUR(S)		
OU DU MANDATAIRE		
(Nom et qualité du signataire)		
Le 10 octobre 2003		
Michel MOINAS - C.P.I. n° 92-1178		

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.
Il y a un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning these documents will not correct the image
Problems checked, please do not report these problems to
the IFW Image Problem Mailbox.**